

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

7 novembre 2012

CLOPIXOL 10 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 34009 369 541-6 8)

CLOPIXOL 25 mg, comprimé pelliculé
B/30 (CIP : 34009 369 543-9 7)

CLOPIXOL 2 POUR CENT, solution buvable en gouttes
1 flacon de 20 ml (CIP : 34009 329 479-8 0)

CLOPIXOL ACTION PROLONGEE 200 mg/1 ml, solution injectable IM
B/1 ampoule de 1 ml (CIP : 34009 329 480-6 2)

Laboratoires LUNDBECK SAS

DCI	Zuclopenthixol
Code ATC (2012)	N05AF05 (antipsychotiques)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indications concernées	**CLOPIXOL 10 mg et 25 mg comprimé, CLOPIXOL 2 % solution buvable** - Etats psychotiques chroniques - Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques **CLOPIXOL action prolongée 200 mg/1 ml solution injectable IM** - Etats psychotiques chroniques - Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	23/04/1987
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

Classement ATC	2012	
	N	: Système nerveux
	N05	: Psycholeptiques
	N05A	: Antipsychotiques
	N05AF	: Dérivés du thioxanthène
	N05AF05	: Zuclopenthixol

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 5 août 2005 (JO du 8 février 2008).

03 INDICATIONS THERAPEUTIQUES

CLOPIXOL 10 mg et 25 mg comprimé et CLOPIXOL 2 % solution buvable

- « Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques : délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques). »

CLOPIXOL action prolongée 200 mg/1 ml solution injectable IM

- « Etats psychotiques chroniques (schizophrénies, délires chroniques non schizophréniques: délires paranoïaques, psychoses hallucinatoires chroniques).
- Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité. »

04 RAPPEL DE LA PRECEDENTE EVALUATION

Les conclusions du précédent avis de réinscription de la gamme CLOPIXOL du 5 décembre 2007 étaient les suivantes :

« Réévaluation du Service Médical Rendu :
Les psychoses, en particulier schizophréniques, sont des affections graves et chroniques. Elles peuvent engager le pronostic vital, notamment en raison du risque suicidaire et par suite de complications. La schizophrénie et d'autres états psychotiques sont associés significativement à l'abus d'alcool, de toxiques et de tabac.
Les caractéristiques essentielles de la schizophrénie sont la présence d'un ensemble de signes et symptômes dits positifs (idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique) ou négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté) associés à un net dysfonctionnement social ou des activités. Elle expose au risque d'homicide ou de condamnations
L'évolution de la schizophrénie est variable, certains patients présentant des exacerbations et des rémissions, alors que d'autres restent affectés de façon chronique. Certains patients semblent avoir une évolution relativement stable, alors que d'autres présentent une aggravation progressive associée à une incapacité sévère.
Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
Ces spécialités sont des traitements de première intention.
Il existe des alternatives thérapeutiques.
Le service médical rendu par Clopixol 10 et 25 mg, comprimé, Clopixol 2%, solution buvable et Clopixol action prolongée 2 mg/1 ml, solution injectable en IM est important. La Commission est dans l'attente des résultats définitifs de la réévaluation du Service Médical Rendu de ces spécialités.

Amélioration du Service Médical Rendu
Dans l'attente de la réévaluation de l'ensemble de la classe des antipsychotiques, la Commission considère que :
- Clopixol 10 et 25 mg, comprimé et Clopixol 2%, solution buvable n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action immédiate, conventionnels et atypiques.
- Clopixol action prolongée 2 mg/1 ml, solution injectable en IM n'apporte pas d'amélioration (ASMR V) par rapport aux autres antipsychotiques à action prolongée.

Recommandations de la Commission de la Transparence :
Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. »

05 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

05.1 Efficacité

Le laboratoire n'a fourni aucune donnée clinique concernant le zuclopenthixol.

05.2 Tolérance/Effets indésirables

Depuis le précédent avis de la Commission de la transparence du 5 décembre 2007, des risques associés à la classe des antipsychotiques ont été ajoutés à la rubrique « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » des RCP de la gamme CLOPIXOL :
- le risque d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies,
- la nécessité d'une utilisation avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque d'accident vasculaire cérébral,
- le risque de mortalité augmenté chez les patients âgés atteints de psychose associée à une démence et traités par antipsychotiques,
- le risque thromboembolique veineux avec les antipsychotiques,
- le risque d'hyperglycémie ou d'intolérance au glucose et la survenue ou l'exacerbation d'un diabète rapportés chez des patients traités par des phénothiazines. Les patients traités par CLOPIXOL, doivent faire l'objet d'une surveillance clinique et biologique conforme aux recommandations en vigueur. Il est recommandé de porter une attention particulière aux patients diabétiques ou ayant des facteurs de risque de diabète.

Les effets indésirables suivants ont été ajoutés à la rubrique « effets indésirables » dans le cadre d'une harmonisation du RCP français par rapport au core SPC : leucopénie, réactions anaphylactiques, agranulocytose, thrombocytopénie, dépression, convulsion, syndrome extrapyramidal, syndrome de sevrage.

05.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS (cumul mobile annuel été 2012), il a été observé 13 255 prescriptions de CLOPIXOL comprimé, 13 109 prescriptions de CLOPIXOL solution buvable et 39 171 prescriptions de CLOPIXOL action prolongée solution injectable IM.

05.4 Stratégie thérapeutique

5.4.1 Etats psychotiques chroniques (CLOPIXOL comprimé et solution buvable, CLOPIXOL action prolongée solution injectable IM)

Les antipsychotiques sont le traitement pharmacologique de référence des états psychotiques aigus et chroniques, notamment de la schizophrénie[1,2,3,4]. Le zuclopenthixol sous forme orale ou injectable à action prolongée reste une option thérapeutique dans la prise en charge des états psychotiques chroniques.

[1] Buchanan RW et al. The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements. Schizophr Bull 2010;36(1):71-93.

[2] National Institute for Health and Clinical Excellence. Schizophrenia. Core interventions in the treatment and management of schizophrenia in primary and secondary care. London: NICE; 2009

[3] Falkai P et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 2: long-term treatment of schizophrenia. World J Biol Psychiatry 2006;7(1):5-40.

[4] Barnes T RE et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: recommendations from the British Association for Psychopharmacology Journal of Psychopharmacology 25(5) 567–620

5.4.2 Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques (CLOPIXOL comprimé et solution buvable)

La prise en charge médicamenteuse des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques repose sur les antipsychotiques par voie orale ou intramusculaire, seuls ou en association à une benzodiazépine d'action rapide[1].
Le zuclopenthixol par voie intramusculaire reste une option thérapeutique dans cette indication.

5.4.3 Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans (CLOPIXOL action prolongée solution injectable IM)

Divers troubles peuvent se manifester par des comportements agressifs et violents (le trouble des conduites, le trouble oppositionnel avec provocation, les troubles explosifs intermittents, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité, les troubles envahissants du développement, les troubles de l'humeur). Mais certains contextes environnementaux peuvent également générer de tels comportements sans lien avec un syndrome psychiatrique[5].
La prise en charge associe le plus souvent en première intention des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Un traitement pharmacologique intervient généralement en seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses ou dans les situations d'urgence en cas de danger pour l'enfant lui-même ou son entourage. Une évaluation clinique approfondie par un spécialiste des troubles du comportement de l'enfant est indispensable avant l'instauration d'un traitement médicamenteux. Le traitement pharmacologique dépend du syndrome sous-jacent et peut faire appel aux antipsychotiques, aux psychostimulants ou aux thymorégulateurs[6]. A ce jour, des études complémentaires sur l'efficacité et la tolérance des antipsychotiques dans cette indication restent nécessaires.

---

[5] Bailly D. et Mouren MC. Les prescriptions médicamenteuses en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Congrès de psychiatrie et de neurologie de langue française. 2007.

[6] D'Ambrogio T. et Speranza M. Approche psychopharmacologique des troubles du comportement chez l'enfant et l'adolescent. Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. 60 (2012) 52-61

06 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 5 décembre 2007 n'ont pas à être modifiées.

06.1 Service Médical Rendu

1) Etats psychotiques chroniques

Les psychoses sont des pathologies graves et invalidantes dont les répercussions sociales et familiales sont importantes.
Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par CLOPIXOL comprimé, solution buvable, solution injectable IM à action prolongée reste important dans les états psychotiques chroniques.

2) Troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de 3 ans

Les troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité peuvent être associés à des troubles divers (déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, troubles des conduites et du trouble oppositionnel, troubles de l'humeur). Ils retentissent sur le fonctionnement global de l'enfant et ont des répercussions sociales et familiales importantes.

Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

Le rapport efficacité / effets indésirables de ces spécialités est modéré.

La prise en charge des troubles du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité est globale. Elle repose en première intention sur des mesures psychologiques, éducatives et sociales. Les antipsychotiques sont un traitement de seconde intention en cas d'inefficacité des mesures non médicamenteuses et en cas de danger pour l'enfant lui-même ou sont entourage.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement des troubles graves du comportement de l'enfant avec agitation et agressivité.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par CLOPIXOL solution injectable IM à action prolongée reste modéré dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.
La Commission de la transparence a tenu compte du caractère très limité des données cliniques disponibles dans cette indication et d'une place mal définie des antipsychotiques dans la prise en charge des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité de l'enfant.

3) Traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques

Les états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques représentent un danger pour le patient lui-même et son environnement.

Le zuclopenthixol entre dans le cadre d'un traitement à visée symptomatique.

Le rapport efficacité/effets indésirables de ces spécialités est important.

Les alternatives thérapeutiques sont les autres antipsychotiques indiqués dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

Compte tenu de ces éléments, la Commission de la transparence considère que le service médical rendu par CLOPIXOL comprimé, solution buvable reste important dans le traitement de courte durée des états d'agitation et d'agressivité au cours des états psychotiques aigus et chroniques.

06.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

◗ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

◗ **Conditionnements** : Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.